

SYKEVÄLIVAIHTELU ETEISVÄRINÄPOTILAILLA

Välitalo, Jussa-Pekka
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteen tutkinto-ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Toukokuu 2018
Ohjaaja: Antti Hakalahti

TIIVISTELMÄ

Välitalo, Jussa-Pekka: Sykevälivaihtelu eteisvärinäpotilailla
Syventävien opintojen tutkielma: 21 sivua

Eteisvärinä on sydämen yleisin pitkäkestoinen rytmihäiriö. Se laskee potilaiden elämänlaatua, altistaa potilaat vakaville komplikaatioille ja aiheuttaa terveydenhuollolle merkittäviä kustannuksia. Eteisvärinän hoidon tehon ennakoiminen yksittäisen potilaan kohdalla on hankalaa nykyisillä menetelmillä.

Terveenkään sydämen syke ei ole täysin tasainen, vaan siihen liittyy aina sykevälivaihtelua. Sykevälivaihtelua voidaan analysoida usein eri keinoin ja se antaa tietoa sydämeen vaikuttavasta autonomisen hermoston säätelystä.

Tässä syventävien opintojen tutkielmassa tutkittiin sykevälivaihtelua 163:lla kohtauksittaista eteisvärinää sairastavalla potilaalla. Sykevälianalyysiin käytettiin sekä aika- että taajuuspohjaista analyysimenetelmää. Ei-normalisoiduista arvoista määritettiin keskisyke, SDNN, LF-, HF- ja LF/HF-arvot.

Tutkimusasetelmassa verrattiin ennen rytmihallintahoitoa määritettyjen sykevälivaihteluparametrien ja seuranta-ajan relapsin välistä yhteyttä. Aineiston analysoitavat Holter-nauhoitukset jaettiin rytmihallintahoidon mukaan alaryhmiin, joissa potilaat saivat joko katetriablaatiohoitoa tai lääkkeellistä rytmihallintahoitoa. Aineiston Holter-nauhoitukset olivat MANTRA-PAF-tutkimuksen nauhoituksia. Tutkimuksesta poissuljettiin nauhoitukset, joissa editoinnin jälkeisen häiriöttömän syketallenteen osuus oli < 95 %.

Aiempiä julkaisuja sykevälivaihtelusta eteisvärinäpotilailla on niukasti. Ottaen huomioon eteisvärinän yleisyyden ja hoidon tehon ennakoimisen vaikeuden, uusia menetelmiä tehon arviontiin tarvitaan. Tähän tutkimukseen on koottu myös tärkeimpiä tutkimustuloksia aiemmista eteisvärinäpotilaiden sykevälivaihtelututkimuksista.

Tutkimuksessa havaittiin uusi julkaisematon löydös: perustilanteen taajuuskenttäanalyysin korkeampien LF-arvojen ja lääkkeellisen rytmihallintahoidon tehon välillä havaittiin tilastollisesti merkittävä yhteys. Tämän löydöksen kliininen merkitys jää kuitenkin vielä epäselväksi ja lisää tutkimuksia aiheesta tarvitaan.

Avainsanat: eteisvärinä, rytmihallintahoito, sykevälivaihtelu, taajuuskenttäanalyysi

SISÄLLYSLUETTELO

1.	TUTKIMUKSEN TAUSTA.....	4
1.1.	ETEISVÄRINÄN FYSIOLOGINEN TAUSTA.....	5
1.2.	RYTMINHALLINTAHOITO KATETRIABLAATIOLLA	6
1.3.	LÄÄKKEELLINEN RYTMINHALLINTA.....	7
1.4.	SYKEVÄLIVAIHTELU JA SEN TUTKIMINEN.....	8
2.	TUTKIMUKSEN TAVOITTEET.....	10
3.	AINEISTO JA MENETELMÄT.....	10
4.	TUTKIMUKSEN SUORITTAMINEN	11
5.	TUTKIMUKSEN TULOKSET.....	12
6.	POHDINTA.....	16
7.	TÄMÄN TUTKIMUKSEN RAJOITTEET	18
8.	JOHTOPÄÄTÖKSET	19

1. TUTKIMUKSEN TAUSTA

Eteisvärinä on sydämen yleisin pitkäkestoinen rytmihäiriö, joka heikentää elämänlaatua, altistaa potilaan vakaville komplikaatioille ja kuormittaa suuresti sekä avoterveydenhuoltoa että erikoissairaanhoidoa. Pelkästään Suomessa eteisvärinää sairastavia on arviolta yli 100 000, ja on arvioitu, että neljännes yli 40-vuotiaista saa elämänsä aikana eteisvärinän. Ikä on eteisvärinän merkittävin riskitekijä, ja eteisvärinän ilmaantuvuus kasvaa iän myötä voimakkaasti. Eteisvärinää sairastaa alle 60-vuotiaista vain 0,4 % mutta yli 75-vuotiaista jo noin 10 %. Yleisesti eliniän pitenemisen myötä siis myös eteisvärinää sairastavien potilaiden osuus tulee kasvamaan. Iän lisäksi eteisvärinälle altistavia tekijöitä ovat sydänperäisistä syistä muun muassa korkea verenpaine, sydäninfarkti, sydämen läppäviat, sekä sydämen vajaatoiminta ja sydänkirurgiset toimenpiteet. Ei-sydänperäisiä eteisvärinälle altistavia tekijöitä ovat esimerkiksi diabetes, uniapnea, lihavuus ja kilpirauhasen toimintahäiriöt. Eteisvärinän ilmaantuvuus voi kasvaa ikääntymisen lisäksi myös liitännäissairauksien yleistymisen johdosta (Eteisvärinä: Käypä hoito suositus 2017).

Eteisvärinässä (atrial fibrillation, AF) sydämen eteisten sähköinen aktivaatio on järjestäytymätöntä, mikä johtaa epäsäännölliseen kammiodien supistumistaajuuteen. Eteisvärinä alkaa yleensä ajoittaisena, jolloin sitä kuvataan kohtauksittaiseksi (paroksysmaalinen), ja se ilmenee myös pitkäkestoisena tai pysyvänä eteisvärinä. Vakavimpia eteisvärinän seurauksia ovat aivohalvaukset sekä muut tromboemboliset komplikaatiot ja sydämen jatkuvasta tiheälyöntisyydestä seuraava sydämen vajaatoiminta. Eteisvärinän on myös todettu olevan yhteydessä korkeampaan äkkikuolemariskiin ja dementian kehittymiseen. Eteisvärinän yleisiä oireita ovat rasituksen siedon heikkeneminen, palpitaatio, huimaus, väsymys tai ahdistava olo. Huomattava osa potilaista on vähäoireisia tai oireettomia. On myös todettu, että oireettoman eteisvärinäpotilaan ennuste on samankaltainen tai jopa huonompi, kuin eteisvärinän oireista kärsivällä potilaalla. (Calkins ym. 2018). Tärkein potilaan ennusteeseen vaikuttava hoito on embolioiden ehkäisy systeemisellä antikoagulaatiohoidolla. Muut keskeiset hoitomuodot ovat sykkeen hallinta, rytmihallinta sekä eteisvärinälle altistavien tekijöiden ja muiden pitkäaikaissairauksien hoito. Hoitamattomana eteisvärinä laskee elämänlaatua, riippumatta siitä, onko hoitolinjaksi valittu sykkeen- vai rytmihallinta. Hoitolinja tulee valita yksilöllisesti oireet, komplikaatoriskit ja potilaan toiveet huomioiden. Rytmihallintahoidon on tutkittu laajalti johtuvan eteisvärinän yleisyydestä ja elämänlaatua

laskevista oireista. Hoidon tehon ennakoiminen yksittäisen potilaan kohdalla on hankalaa (Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus 2017).

1.1. Eteisvärinän fysiologinen tausta

Keuhkolaskimoilla on monia sähköisiä ominaisuuksia, joiden on esitetty olevan eteisvärinälle altistavia tekijöitä. Keuhkolaskimot voivat toimia eteisvärinän aloittajina sekä ylläpitäjinä, ja tyypillisesti lisälyönnit saavatkin alkunsa keuhkolaskimoiden sydänlihassoluista (Haissaguerre ym. 1998). Sydänlihassolujen on havaittu ulottuvan eteisistä keuhkolaskimoihin 1–3 cm matkalle ja se on paksuimmillaan noin 1–1,5 mm keuhkolaskimoiden proksimaaliosissa, ohentuen tästä asteittaan distalisemmin mennessä. (Calkins ym. 2018). Keuhkolaskimokudokseen ulottuvasta sydänlihaskudoksesta on tunnistettu sähköisen aktivaation aloitukseen liittyviä soluja ja sydänlihassolujen ionikanavaominaisuudet ovat rytmihäiriötä suosivia: erityiset kalium-ionikanavat voivat suosia spontaania sähköistä aktiivisuutta. Keuhkolaskimoissa sydänlihassolujen orientaatio on sähköistä kiertoaktivaatiota suosiva ja solujen aktiopotentiaalin kesto on myös lyhempi eteisiin verrattuna. Erityisesti keuhkolaskimoiden osuus eteisvärinän ylläpitäjänä ja aloittajana korostuu paroksysmaalisessa eteisvärinässä, sillä pitkään jatkuessa eteisvärinässä eteiskudoksessa tapahtuu sähköistä remodellaatiota, joka suosii ja osaltaan ylläpitää pitkäkestoisempaa eteisvärinää. (Calkins ym. 2018)

Keuhkolaskimoista peräisin olevista ektooppisista lyönneistä käynnistymisen lisäksi eteisvärinän syntyyn ja ylläpitoon vaikuttaa useita eri mekanismeja. Sydämen eteisten lihaskudokseen voi muodostua mikro- ja makrotason pesäkkeitä, jotka ylläpitävät sähköistä kiertoaktivaatiota ja sydänlihassolujen depolarisaatiota, joka johtaa eteiskudoksen supistumiseen ja sähköisen aktivaation leviämiseen ilman sinussolmukkeen tahdistusta. Nämä pesäkkeet voivat olla mikro- tai makrotasolla toiminnallisesti järjestäytynyttä sydänlihaskudosta joko spiraalimaisesti järjestyneenä, useina mikrotason aaltorintamina tai pesäkealkuisina. Tällaisia depolarisaatiota ylläpitäviä rintamia voi kehittyä esimerkiksi sydänlihaskudokseen muodostuneen fibroottisen kudoksen tai anatomisten rakenteiden ympärille. Lisäksi tasomaisesti sydänlihaskudokseen järjestäytyneiden eteisvärinää mahdollistavien ja ylläpitävien rakenteiden lisäksi eteisvärinän syntyyn ja ylläpitoon voivat vaikuttaa sydänlihaksen sisemmän ja ulomman sydänlihaskerroksen eli epi- ja endokardiumin sähköinen dissosiaatio, mikä voi aiheuttaa kaoottista depolarisaatiota myös

sydänlihaskudoksen läpi (van der Does ym. 2016). Endokrinologisista tekijöistä eteisvärinälle voivat altistaa myös esimerkiksi kilpirauhasen toimintahäiriöt. (Airaksinen ym. 2016)

1.2. Rytmihallintahoito katetriablaatiolla

Eteisvärinän rytmihallinnan yksi keino on katetriablaatio, jolla pyritään eristämään eteisvärinää käynnistävät ja mahdollisesti ylläpitävät sydänlihasalueet muusta sydänlihaskudoksesta. Lukuisia eri tekniikoita on tutkittu, ja parhaiden ablaatiotekniikoiden etsintä ja tutkimukset jatkuvat edelleen. Erilaisia katetrimalleja on useita, ja niistä yleisimmät käyttävät ablaatiolinjojen tekoon joko radiotaajuusenergiaa tai kryoenergiaa (Calkins ym. 2018).

Vakiintunut ablaatiohoidon kulmakivi on keuhkolaskimoiden sähköinen eristäminen tuottamalla sydänlihakseen arpikudos niiden ympärille (pulmonary vein isolation, PVI) (Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus 2017). Näin keuhkolaskimoiden alueelta alkunsa saavat eteislisälyönnit eivät pääse käynnistämään eteisvärinää tai ylläpitämään sitä. Vaikka ablaatiotekniikkaa on tutkittu paljon, pysyvä keuhkolaskimoiden eristäminen on ollut haastavaa. Uusinta-ablaatioon joutuneiden potilaiden kohdalla on kuvattu sähköisen johtumisen yhteen tai useampaan keuhkolaskimoon palanneen jopa 80 %. Myöskin potilailla, joilla eteisvärinä ei ole ablaation jälkeen palannut, on raportoitu johtumisen palaamisen olleen välillä 62 % - 90 % (Calkins ym. 2018). Viimeaikaisen ablaatiotekniikan kehittymisen myötä keuhkolaskimoiden pysyvä eristäminen lienee tavallisemmin saavutettavissa (Taghji ym. 2018). Katetriablaation tehoa laskevia tekijöitä on myös tunnistettu: uniapnea, suurentunut vasen eteinen, potilaan korkea ikä ja hauraus sekä edeltävästi jatkuneen eteisvärinän pidempi kesto. (Calkins ym. 2018).

Radiotaajuusenergiaan perustuvaa ablaatiota käytettäessä lopputulokseen vaikuttavat katetrin stabiilius, kontaktivoima katetrin kärjen ja sydänlihaskudoksen välillä sekä teho ja lämpötila. (Calkins ym. 2018). Radiotaajuusenergialla muodostetaan pistepisteeltä ablaatiolinja halutun kohdan ympärille, yleensä siis ainakin keuhkolaskimoiden ympäri. Myös muita ablaatiolinjoja voidaan tehdä, erityisesti pysyvässä eteisvärinässä, tai jos havaitaan ennen ablaatiota suoritettussa eletrofysiologisessa tutkimuksessa eteisvärinää käynnistäviä pesäkkeitä eteisten sisästä. (Calkins ym. 2018)

Radiotaajuusenergian kanssa teholtaan ja turvallisuudeltaan yhdenvertainen menetelmä on kryoablaatio, jossa pallokatetrilla pyritään luomaan kerralla linja keuhkolaskimon eristämiseksi jokaisessa keuhkolaskimossa. Katetrin päässä oleva pallo täytetään halutussa kohtaa nestemäisellä typpioksiduulilla, ja kylmävaikutuksesta sydänlihaskudos menee kuolioon muodostaen sähköä läpäisemättömän arpilinjan. Keskeistä on pallokatetrin saattaminen hyvään kontaktiin eteiskudoksen kanssa (Calkins ym. 2018)

1.3. Lääkkeellinen rytmihallinta

Sinusrytmiä voidaan pyrkiä ylläpitämään myös lääkkeellisesti. Rytmihäiriölääkkeet jaetaan pääasiallisen vaikutusmekanisminsa mukaan eri luokkiin, tyypillisesti Vauhgan-Williamsin luokituksen mukaisesti: ryhmän I rytmihäiriölääkkeet salpaavat solukalvojen natriumkanavia, ryhmän II lääkkeet beetareseptoreja, ryhmän III lääkkeet kaliumkanavia, sekä ryhmän IV lääkkeet kalsiumkanavia. Lääkitystä valittaessa ja aloitettaessa on varmistuttava siitä, onko sydän rakenteellisesti terve, ja huomioitava potilaan muut sairaudet ja lääkitykset (Airaksinen ym. 2016).

Yleisimmin käytetyt lääkkeet tällä hetkellä rytmihallinnassa ovat flekainidi, amiodaroni, sekä dronedaroni. Flekainidi on luokan 1C rytmihäiriölääke, eli sen vaikutus välittyy natriumkanavien salpaamisen kautta. Flekainidi pidentää sydänlihassolujen refraktaariaikaa ja hidastaa sydämensisäistä johtumista. Flekainidi vaikuttaa myös AV-solmukkeeseen, ja voi estää johtumisen jopa kokonaan. (Aliot ym. 2011). Flekainidi pidentää eteisten ja kammiodien sydänlihassolujen aktiopotentiaalin kestoa, mutta lyhentää aktiopotentiaalin kestoa johtumiseen erikoistuneissa Purkinjen säikeissä. Sillä on vaikutusmekanisminsa vuoksi myös rytmihäiriölle altistavia, proarytmisia vaikutuksia, jotka voivat ilmetä jopa kammiotakykardiana tai -värinä. (Aliot ym. 2011)

QRS-kompleksin leventyminen voi olla lääkkeenkäytön aikana nähtävissä myös EKG:ssä. Kun EKG muutokset, sydämen rakenteelliset poikkeavuudet ja sydänlihasiskemia on kattavasti poissuljettu, on flekainidi turvallinen lääke eteisvärinän rytmihallintahoitona. Pitkäaikaiskäytössä sydäninfarktin jälkeen ja sydämen vajaatoiminnassa sen käyttö on kuitenkin vasta-aiheista. Sydänlihasiskemian aikana käytettynä flekainidi voi myös laukaista kammiotakykardian. (Airaksinen ym. 2016).

Amiodaroni ja dronedaroni ovat rytmihäiriölääkkeitä, joilla on kaikkien edellä mainittujen rytmihäiriölääkeluokkien I-IV mukaista vaikutusta. Dronedaronia käytetään ainoastaan

eteisvärinäpotilailla rytmihallinnassa ja se on teholtaan heikompi ylläpitämään sinusrytmiä, kuin amiodaroni ja flekainidi. Dronedaronia käytetäänkin pääasiassa eteisvärinän estohoitoon stabiilissa sepelvaltimotaudissa. Dronedaroni on vasta-aiheinen, mikäli potilaalla on sydämen vajaatoiminta, pysyvä eteisvärinä. tai jos aiempaan amiodaroni-hoitoon on liittynyt keuhko- tai maksahaittavaikutuksia. (Airaksinen ym. 2016).

Amiodaronia käytetään laajemminkin eri rytmihäiriöiden hoidossa, ja se on osoittautunut vaikutukseltaan tehokkaaksi muun muassa elvytystilanteissa kammioperäisissä rytmihäiriöissä, sekä muissa lääkehoitoon huonosti reagoivissa eteis- ja kammioperäisissä rytmihäiriöissä. Eteisvärinän hoidossa se tulee kyseeseen akuutissa eteisvärinässä kriittisesti sairailta ja verenkierrontilaltaan epävakailta potilailla. Amiodaroni ei heikennä sydämen pumppausvoimaa yhtä paljon kuin esimerkiksi ryhmän I C lääkkeet, eikä sillä ole niidenkaltaisia proarytmisia vaikutuksia. Lisäksi se soveltuu pitkäkestoisen eteisvärinän hoitoon tilapäisenä vaihtoehtona, esimerkiksi ablaatiohoitoa edeltävästi. (Airaksinen ym. 2016).

1.4. Sykevälivaihtelu ja sen tutkiminen

Terveenkään sydämen syke ei ole tasainen, vaan siihen vaikuttaa hengityksen taajuus sekä muut monimutkaiset autonomisen hermostollisen säätelyn mekanismit. Autonomisen hermoston muodostavat sympaattinen ja parasympaattinen hermosto, jotka säätelevät sydämessä sinussolmukkeen toimintaa. Sinussolmukkeen aktiivisuuden vaihtelun seurauksena muodostuu sydämen syke. Syke vaihtelee jatkuvasti keskisykkeen ympärillä ja tästä vaihtelusta käytetään termiä sykevälivaihtelu (heart rate variability, HRV). Lisäksi lähes jokaisella esiintyy terveessäkin sydämessä lisälyöntejä. (Malik ym. 1996).

Sykeanalyysissä voidaan tarkastella suureita kahdella lineaarisella menetelmällä, taajuuskenttä- eli spektrianalyysillä (frequency domain analysis) ja aikakenttäanalyysillä (time domain analysis). Aikakenttäanalyysissä tarkastellaan yleisimmin sydämenlyöntien RR-välien keskihajontaa. Spektrianalyysissä LF- ja HF-käsitteillä (LF: low-frequency spectral power, HF: high-frequency spectral power) tarkoitetaan matalan frekvenssin ja korkean frekvenssin taajuuskaista-alueita, joilla voidaan kuvata sykevälivaihtelun varianssia taajuuden funktiona (Malik ym. 1996).

Sykevälivaihtelun fysiologista taustaa on tutkittu laajalti. Sykevälivaihteluun vaikuttavat sekä hengitysliikkeet, valtimoverenpaineen muutokset ja autonominen hermosto, joka jakaantuu sympaattiseen ja parasympaattiseen hermostoon. Parasympaattisesta hermostosta sydämen sykkeeseen vaikuttaa erityisesti 10. aivohermo, kiertäjähermo (nervus vagus). Parasympaattisen hermoston ollessa aktiivinen vagus-hermo inhiboi sydämessä myös sympaattista hermostoa. HF-vaihtelun on havaittu korreloivan vagaalisen aktivaatioon, ja vagaalisen aktivaation ajatellaankin vastaavan pääosin sykevälivaihtelun HF-komponentista (Malik ym 1996). LF-vaihtelun tausta on kiistanalaisempi ja sen on esitetty kuvaavan joko sympaattista aktivaatiota, tai sekä sympaattista että vagaalista aktivaatiota. LF-HF-suhteen puolestaan ajatellaan olevan sympatovagaalisen tasapainotilan tai sympaattisen aktivaation mittari (Malik ym 1996). Sykevälivaihtelun ajatellaan olevan ensisijaisesti autonomisen hermoston tilan vaihtelun mittari, kuin kuvaavan itse autonomisen hermoston tilaa. Vuorokauden mittaisissa nauhoituksissa on havaittu LF-arvojen olevan suurempia päivällä ja HF-arvojen yöllä (Malik ym. 1996). Autonomisen hermoston vaikutusten lisäksi myös rytmihäiriölääkityksellä on havaittu olevan yhteys sykevälivaihteluun: LF-arvojen todettiin laskevan merkitsevästi kammioperäisistä rytmihäiriöistä kärsivillä potilailla 1C-luokan rytmihäiriölääkkeen propafenonin annon jälkeen ja muutoksen korreloivan lääkeaineen pitoisuuksiin (Lombardi ym. 1992).

Sydämen sykevälivaihtelun analysointi sisältää useita mahdollisia virhelähteitä. Sellaisia ovat muun muassa ilmeiset mittalaitteiden toimintaan tai tallennukseen liittyvät virheet, mutta myös teknisesti hyvälaatuisen EKG-datan analysointiin liittyy virhelähteitä. EKG:n pitkäaikaisnauhoituksiin (esim. 24-tuntinen Holter-nauhoitus) sisältyy yleensä esimerkiksi lisälyöntejä joko kammioista tai eteisistä, ja ajoittain pidempikestoisia rytmihäiriöitä. On havaittu, että eteislisälyönnit voivat aiheuttaa merkittävää tilastollista virhettä HRV-analyysiin. On olemassa erilaisia tekniikoita lisälyöntien aiheuttaman virheen poistamiseksi: ne voidaan poistaa nauhoituksesta kokonaan tai korvata interpoloimalla eri tekniikoita käyttäen edeltävää keskimääräistä sykettä vastaaviksi, jolloin ne muuttuvat HRV-analyysin kannalta edustavammiksi. Editointitekniikka riippuu muun muassa häiriöjakson pituudesta: kyseessä voi olla yksittäinen lisälyönti tai pidempi eteisvärinäkohtaus. Parhaimmillaan lyhyiden yksittäisten ektooppisten lisälyöntien korvaaminen interpoloimalla ei aiheuta tilastollisesti merkitsevää muutosta HRV-analyysin tilastollisiin parametreihin. (Peltola 2012)

2. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia taajuuskenttäänalyysiin pohjautuen sykevälivaihtelua kohtauksittaista eteisvärinää sairastavilla potilailla. Potilaiden sykevälivaihtelua mitattiin ennen hoitojen aloitusta otetuista EKG-nauhoituksista. Tutkimuksessa arvioitiin rytmihäiriölääkkein ja katetriablaatiolla hoidettujen potilaiden sykevälivaihtelun yhteyttä hoidon tehoon sekä sykevälivaihtelun eroa hoitoryhmien sisällä.

3. AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimuksen aineistona on MANTRA-PAF (The Medical ANtiarrythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation) -aineisto. MANTRA-PAF on kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa potilaat satunnaistettiin kahteen rinnakkaisryhmään saamaan joko lääkehoitoa tai katetriablaatiohoitoa vaikeaoireisen paroksysmaalisen eteisvärinän ensilinjan hoitona. Tutkimuksen potilaat rekrytoitiin vuosina 2005-2009. Tutkimukseen kerättiin yhteensä 295 potilasta. Natriumkanavia salpaavat 1C-luokan rytmihäiriölääkkeet flekainidi ja propafenoni olivat lääkehoitoryhmässä ensisijainen valinta, jos ne olivat vasta-aiheisia, valittiin III-ryhmän lääke amiodaroni. Tässä tutkimusaineistossa ablaatiotekniikkana on ollut keuhkolaskimoiden sähköinen eristäminen radiotaajuusenergiaa käyttäen. Aineiston potilaat on kerätty Ruotsissa, Saksassa, Suomessa, Tanskassa. Potilaille on tehty 7 vuorokauden kestoiset Holter-tutkimukset ennen hoitoja, sekä määrääjain hoitojen aloittamisen jälkeen. (Jons ym. 2009)

MANTRA-PAF tutkimukseen rekrytoidut potilaat olivat iältään alle 70-vuotiaita ja heillä oli ollut vähintään 2 oireista eteisvärinäkohtausta. Tutkimuksessa poissulkukriteerejä olivat aiempi tai meneillään oleva rytmihäiriölääkitys luokan IC- tai III-rytmihäiriölääkkeillä tai kontraindikaatio näille, aiempi eteisvärinän ablaatiohoito, merkittävästi laajentunut vasen eteinen (läpimitta yli 50 mm), merkittävästi alentunut sydämen pumppausvoima (sinusrytmin aikana ejektiofraktio < 0.40), kontraindikaatio varfariinille, odotettu kirurginen sydänoperaatio seuranta-aikana, merkittävä mitraaliläpän sairaus, NYHA III–IV-asteinen sydämen vajaatoiminta, suunniteltu raskaus seuranta-aikana. Lisäksi poissuljettiin henkilöt, jotka eivät halunneet osallistua, sekä henkilöt, joilla eteisvärinä oli sekundaarinen: esimerkiksi infektion, kilpirauhasen liikatoiminnan tai sydänleikkauksen jälkitilan aiheuttama (Jons ym. 2009).

Nyt toteutettua Holter-tutkimusta varten nauhoitusten sykevälivaihtelua analysoitiin käyttäen tarkoituksen kehitettyä HEARTS-ohjelmaa (Heart Signal Oy, Oulu, Suomi). HEARTS-ohjelman avulla nauhoituksista poistettiin siellä olleet ektooppiset lisälyönnit, tiedostaen editointiin ja editoimattomuuteen liittyvät mahdolliset virhelähteet. Editoinnin suoritti syventävien opintojen tutkielman tekijä, LK Jussa-Pekka Väitalo. Editointiin perehdytyksen antoi sykevälivaihteluanalyysista väitellyt FT Mirja Peltola. Jo ennen editointia Holter-nauhoituksista valittiin edustavat vuorokaudet, joissa ei ole eteisvärinää ja mahdollisuuksien mukaan mahdollisimman vähän lisälyöntisyyttä sekä muita häiriötekijöitä.

Tutkielmaa varten tehtiin tiedonhakua jo olemassa olevista tutkimuksista sykevälivaihtelun ja eteisvärinän yhteydestä. Tiedonkeruu suoritettiin pääasiassa alaan erikoistuneista tiedelehdissä julkaistuista alkuperäisartikkeleista, katsausartikkeleista sekä kansallisista ja kansainvälisistä hoitosuosituksista. Pääasialliset tietokannat olivat PubMed sekä Scopus. Erityisesti haettiin seuraavien hakusanojen eri yhdistelmillä: ”HRV”, ”heart rate variability”, ”AAD” ”antiarrhythmic drug”, ”FA”, ”AF”, ”atrial flutter”, ”cathether ablation”, ”ablation”, ”MANTRA-PAF”. Lisäksi hakujen tuloksena saatujen relevanttien artikkeleiden lähdeluetteloita tarkasteltiin.

4. TUTKIMUKSEN SUORITTAMINEN

Tutkimuksen aluksi suoritettiin nauhoitusten identifiointi kaikista käytössä olevista MANTRA-PAF-tutkimuksen nauhoituksista. LT Antti Hakalahti identifioi analyysiin sopiviksi 163 alkutilanteen holter-nauhoitusta yhteensä 295 potilaalta. Poissulkukriteereinä nauhoituksille olivat nauhoituksen puuttuminen tai taukoaminen, suuri eteisvärinän, kammiolisälyöntien, supraventrikulaaristen lisälyöntien ja häiriöiden osuus (yhteensä <5%) tai sydämentahdistimen aiheuttama tahdistinrytmi. Lisäksi osalla tutkimuksen ulkopuolelle rajatuista potilaista nauhoitus sisälsi liikaa artefaktaa tai nauhoitus oli muutoin teknisesti soveltumaton sykevälianalyysiin. Yhden nauhoituksen osalta ei ollut täyttä varmuutta sen oikeellisuudesta ja vastaavuudesta tutkimuspotilasta kohtaan, joten se jätettiin pois analyysistä.

Tutkimukseen soveltuviksi katsottujen 163 potilaiden osalta LT Hakalahti valitsi analysoitavat vuorokaudet. Nauhoitusten alkuperäinen kesto oli keskimäärin 6 vuorokautta 19 tuntia.

FT Mirja Peltola pilkkoi alkuperäiset pidemmät nauhoitukset 23 tuntia 58 minuuttia kestäviksi, jotta niitä voitiin käsitellä HEARTS-ohjelmalla. HEARTS-ohjelmalla RR-väli muutettiin ajan lukuarvosta graafiseksi takogrammiksi ja suoritettiin käsittelemättömän datan muokkaus. Muokkauksessa poistettiin takogrammista graafiseen arviointiin perustuen selkeät artefaktat, nauhurin lyhyet irtioloajat, sekä todennäköiset lisälyönnit. Editoinnin apuna käytettiin HEARTS-ohjelman automaattista tunnistusta, jossa edeltävistä 5 RR-välistä yli 20-30 % poikkeavat RR-välit tunnistettiin ja ehdotettiin muokattaviksi. Lopullinen editointi ja ehdotettujen automaattisten tunnistusten hyväksyminen tapahtuivat kuitenkin LK Välitalon toimesta. Missään vaiheessa nauhoitusten tunnistusta tai editointia LK Välitälo ei tiennyt potilaan hoitomuotoa tai hoidon tulosta.

Huolellisesta esivalinnasta huolimatta osassa nauhoituksista esiintyi yhä merkittävä määrä häiriöitä ja lopulliseen analyysiin hyväksyttiin 136 hyvälaatuista nauhoitusta. Taajuuskenttäanalyysiin perustuvaa sykevälivaihteluanalyysiä varten spektrit laskettiin saadun datan ei-normalisoiduista arvoista. Hearts-ohjelmalla spektrit määritettiin käyttämällä fast fourier transform -algoritmia (FFT) saadulle käsitellylle datalle. Taajuuskaistat suuritaajuiselle (high frequency, HF) ja matalataajuiselle (low frequency, LF) sykevälivaihtelulle olivat 0.15–0.40 Hz ja 0.04–0.15 Hz, vastaavassa järjestyksessä, vakiintuneiden käytäntöjen mukaisesti (Malik ym. 1996).

Tutkimuksen tulosten analysointia varten suoritettiin saadulle datalle tilastolliset ajot käyttäen SPSS-ohjelmistoa (IBM SPSS Statistics for Windows, Versio 25.0. Armonk, NY: IBM corp., 2017.) Keskeiset tulokset on koottu seuraaviin taulukoihin. Kategorisille muuttujille käytettiin Fisherin testiä. Jatkuvat muuttujat analysoitiin jakauman ja hajonnan perusteella käyttäen Mann-Whitney-U-testiä. Monimuuttuja-analyysissä määritettiin useiden parametrien ja hoidon tehon välistä yhteyttä kaksisuuntaisella varianssianalyysillä (ANOVA).

5. TUTKIMUKSEN TULOKSET

Taulukossa 1 esitetään lopulliseen analyysiin sisällytettyjen ablaatio- ja rytmihallintalääkkein hoidettujen potilaiden perustietoja iän, sukupuolen, sekä

fysiologisten ja sydämen ultraäänitutkimukseen perustuvien mittausten osalta. Lisäksi on esitetty tutkittujen sykevälivaihteluparametrien arvot molemmissa potilasjoukoissa.

Taulukko 1. Rytmihallintalääkkein ja katetriablaatiolla hoidettujen potilaiden vertailua.

	AAD (n = 65)	RFA (n =71)	P-arvo
Ikä (vuosina)	55 ± 9	54 ± 11	0.86
Miehiä (kpl)	47 (72 %)	51 (72 %)	0.55
Naisia (kpl)	18 (28 %)	20 (28 %)	0.55
Vasemman eteisen läpimitta (mm)	39 ± 5	41 ± 6.0	0.40
Ejektiofraktio %	64 ± 7.9	65 ± 9.9	0.24
Systolinen verenpaine (mmHg)	136 ±18	138 ± 20	0.88
Diastolinen verenpaine (mmHg)	81 ± 10	80 ± 8.6	0.64
Painoindeksi	27 ± 13	27 ± 4.7	0.70
Keskisyke (lyöntiä minuutissa)	63 ± 7.9	64 ± 9.1	0.46
SDNN (ms)	147 ± 4	148 ± 36	0.99
LF (ms ² /Hz)	823 ± 598	888 ± 773	0.96
HF (ms ² /Hz)	389 ± 461	395 ± 496	0.46
LF-HF-suhde	2.5 ± 1.4	2.8 ± 1.4	0.14
Hyväksytyt sykevälit nauhoituksessa (%)	97 ± 1.3	97 ± 1.2	0.75

Taulukon lyhenteet. AAD tarkoittaa rytmihäiriölääkkein hoidettujen potilasjoukkoa, RFA ablaatiohoitoa saaneita potilaita, SDNN on normaaliksi tulkittujen sydämen RR-välien normaalijakauma millisekunteinä, LF ja HF ovat matala- ja korkeataajuuksinen sykevälivaihtelu.

Ryhmien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa tutkituissa muuttujissa.

Taulukossa 2 on verrattu perusvaiheen muuttujia lääkkeellistä rytmihallintahoitoa saaneilla potilailla hoidon tuloksen suhteen.

Taulukko 2. Lääkkeellistä rytmihallintahoitoa saaneiden potilaiden vertailua rytmihäiriön uusiutumisen suhteen seuranta-aikana.

	Ei relapsia (n = 34)	Relapsi (n=31)	P-arvo
Miehiä (kpl)	25 (73.5 %)	22 (71.0 %)	0.52
Naisia (kpl)	9 (26.5 %)	9 (29 %)	0.52
Ikä (vuosina)	55 ± 9.2	55 ± 8.4	0.93
Vasemman eteisen läpimitta (mm)	40 ± 5.3	40 ± 6.2	0.65
Ejektiofraktio %	65 ± 6.8	62 ± 9.3	0.09
Systolinen verenpaine (mmHg)	137 ± 17	135 ± 19	0.63
Diastolinen verenpaine (mmHg)	82 ± 8.3	80 ± 12	0.66
Painoindeksi	27 ± 3.4	27 ± 3.4	0.90
Keskisyke (lyöntiä minuutissa)	64 ± 7.5	61 ± 7.8	0.42
SDNN (ms)	153 ± 41	141 ± 42	0.15
LF (ms ² /Hz)	912 ± 580	693 ± 543	0.04
HF (ms ² /Hz)	358 ± 223	450 ± 703	0.14
LF-HF-suhde	2.8 ± 1.5	2.2 ± 1.2	0.14
Hyväksytyt sykevälit nauhoituksessa (%)	97 ± 1.3	97 ± 1.5	0.75

Taulukon lyhenteet. AAD tarkoittaa rytmihäiriölääkein hoidettujen potilasjoukkoa, RFA ablaatiohoitoa saaneita potilaita, SDNN on normaaliksi tulkittujen sydämen RR-välien normaalijakauma millisekunneina, LF ja HF ovat matala- ja korkeataajuuksinen sykevälivaihtelu.

Lääkkeellistä rytmihallintahoitoa saaneiden potilaiden joukossa LF-arvot olivat tilastollisesti merkitsevästi suurempia potilasjoukossa, jossa seuranta-aikana ei relapsia tullut ($912 \pm 580 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ vs. $693 \pm 543 \text{ ms}^2/\text{Hz}$, $p = 0.04$, taulukko 2). Muissa muuttujissa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa hoidon onnistumisen suhteen.

Taulukossa 3 on esitetty katetriablaatiolla hoidettujen potilaiden osalta perusvaiheen muuttujia hoidon tuloksen suhteen.

Taulukko 3. Katetriablaatiolla hoidettujen potilaiden vertailua relapsin suhteen seuranta-aikana.

	Ei relapsia (n = 44)	Relapsi (n =27)	P-arvo
Miehiä (kpl)	31 (70 %)	20 (74. %)	0.48
Naisia (kpl)	13 30 %)	7 (26 %)	0.48
Ikä (vuosina)	51 ± 11	61.35 ± 4.79	< 0.001
Vasemman eteisen läpimitta (mm)	40 ± 5.6	42.35 ± 5.99	0.07
Ejektiofraktio (%)	63 ± 9.5	66.10 ± 10.96	0.13
Systolinen verenpaine (mmHg)	138 ± 19	139.05 ± 21.74	0.93
Diastolinen verenpaine (mmHg)	79 ± 8.1	82.80 ± 7.80	0.30
Painoindeksi	28 ± 4.9	26.23 ± 4.01	0.54
Keskisyke (lyöntiä minuutissa)	64 ± 9.5	63.75 ± 8.53	0.13
SDNN (ms)	149 ± 38	147 ± 37	0.33
LF (ms ² /Hz)	1012 ± 888	654 ± 511	0.28
HF (ms ² /Hz)	486 ± 631	265 ± 168	0.25
LF-HF-suhde	2.6 ± 1.2	2.8 ± 1.4	0.30
Hyväksytyt sykevälit nauhoituksessa (%)	97 ± 1.3	97 ± 1.0	1.00

Taulukon lyhenteet. AAD tarkoittaa rytmihäiriölääkkein hoidettujen potilasjoukkoa, RFA ablaatiohoitoa saaneita potilaita, SDNN on normaaliksi tulkittujen sydämen RR-välien normaalijakauma millisekunteina, LF ja HF ovat matala- ja korkeataajuuksinen sykevälivaihtelu.

Katetriablaatiolla hoidettujen potilaiden osalta relapsin saaneet potilaat olivat iältään vanhempia, kuin potilaat, joille relapsia seuranta-aikana ei tullut (51 ± 11 vuotta vs. 61 ± 4.8 vuotta, $p < 0.001$, taulukko 3). Sukupuolen suhteen, taajuuskenttäanalyysin parametreissa, tai muissa mitatuissa arvoissa ei tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä havaittu.

Taulukossa 4 on esitetty monimuuttuja-analyysin tulokset tutkituista muuttujista hoidon onnistumisen suhteen.

Taulukko 4. ANOVA-monimuuttuja-analyysin tulokset muuttujien ja hoidon onnistumisen suhteen.

	Riskisuhde	Riskisuhde 95 % luottamusväli	P-arvo
Ikä	1.04	0.98 – 1.10	0.22
Vasemman eteisen koko	1.04	0.96 – 1.14	0.32
Ejektiofraktio	1.01	0.96 – 1.06	0.67
Keskisyke	0.98	0.92 – 1.04	0.44
SDNN	1.00	0.99 – 1.02	0.71
LF	1.00	1.00 – 1.00	0.05
HF	1.00	0.99 – 1.00	0.15
LF-HF-suhde	1.18	0.74 – 1.87	0.49
BMI	0.93	0.82 – 1.05	0.25
Sukupuoli	1.25	0.41 – 3.85	0.70
Annettu hoito	1.28	0.55 – 2.99	0.57
Systolinen verenpaine	0.98	0.95 – 1.01	0.18
Diastolinen verenpaine	1.03	0.97 – 1.09	0.35
Hyväksytyt lyönnit nauhoituksissa	0.85	0.59 – 1.24	0.40

Taulukon lyhenteet. BMI on painoindeksi, SDNN on normaaliksi tulkittujen sydämen RR-välien normaalijakauma, LF ja HF ovat matala- ja korkeataajuuksinen sykevälivaihtelu.

Tilastollisesti merkitseviä eroja ei yksittäisten muuttujien osalta havaittu.

6. POHDINTA

Tässä tutkimuksessa havaittiin lääkkeellistä rytmihallintahoitoa saaneiden potilaiden osalta tilastollisesti merkitsevä yhteys LF-arvon ja seuranta-aikana tapahtuneen relapsin suhteen: Korkeampi LF -arvo oli yhteydessä matalampaan relapsiin tässä osajoukossa.

Monimuuttuja-analyysissa LF-arvo ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi hoidon tuloksen suhteen

Katetriablaatiolla hoidettujen potilaiden osalta havaittiin, että korkeampi ikä oli yhteydessä korkeampaan relapsitodennäköisyyteen. Tulos on myös linjassa aiempien tulosten kanssa, joissa on havaittu korkeamman iän olevan yhteydessä kohonneeseen relapsin saannin todennäköisyyteen ablaatiohoidetuilla potilailla (Calkins ym 2018). Lääkkeellistä rytminhallintahoitoa saaneiden ryhmässä vastaavaa eroa ei havaittu, vaan relapsin saaneiden iät olivat tilastollisesti yhtä suuret (55 ± 9.2 vuotta vs. 55 ± 8.4 vuotta, $p = 0.93$ (taulukko 2). ANOVA monimuuttuja-analyysissa ikä ei myöskään ollut yksinään tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä relapsin kokemiseen seuranta-aikana ($p = 0.22$).

Aikaisemmissa tutkimuksissa Chen ym. (2018) tutkivat vuosina 2013–2015 hoidettuja, yhteensä 154 potilasta, joille oli tehty PVI-toimenpide radiotaajuuskatetrilla. Potilaille tehtiin 24-tuntiset Holter-nauhoitukset ennen hoitoja sekä 3 päivää, 3 kuukautta ja 6 kuukautta ablaation jälkeen. Alun perin tutkimukseen otettiin mukaan 219 potilasta, joilla oli hoitoresistentti kohtauksittainen eteisvärinä. Ablation aikana osalle potilaista tehtiin myös lisäablaatioita esimerkiksi lineaarisesti vasempaan eteiseen tai yläonttolaskimoiden eristämiseksi. Potilaat, joille tehtiin lisäablaatioita, tai toimenpidettä seurasi komplikaatio tai seuranta ei toteutunut, poissuljettiin tutkimuspopulaatiosta. Tutkijoiden johtopäätös oli, että AC- ja DC-arvot olisivat parempia ennustamaan kliinistä lopputulosta eteisvärinän uusiutumisen osalta, verrattuna keskisyke-, SDNN-, RMSSD- ja LF/HF-parametreihin. Menetelmän AC- ja DC-arvojen matemaattiseen määrittämiseen tutkijat kuvaavat julkaisussaan. He myös pohtivat, että AC ja DC voisivat toimia sympaattisen ja parasympaattisen hermoston aktivaation merkkeinä. Tutkimuksen selkeänä heikkoutena lyhyt seuranta-aika: vain 6 kuukautta. (Chen ym. 2018)

Kanda ym. (2018) tutkivat 83 kohtauksittaista eteisvärinää sairastavaa potilasta, joille tehtiin PVI-toimenpide kryoablaatiotekniikalla vuosina 2017-2018. Heistä 56 potilasta hyväksyttiin sykevälivaihtelututkimukseen. Sykevälivaihtelu mitattiin 24 tunnin Holter-tutkimuksista, jotka suoritettiin ennen hoitoa sekä hoidon jälkeen 3 ja 6 kuukauden kohdalla. Tutkijat havaitsivat, että ryhmässä, jossa eteisvärinä uusiutui ($n = 10$, 18 %), maksimisyke ja lyöntien kokonaismäärä laski merkittävästi. LF, HF sekä LF-HF-suhde laskivat merkittävästi vain ryhmässä, jossa ei eteisvärinän palautumista tapahtunut 3 ja 6 kuukauden mittauksissa. Perustilanteessa RMDSS, LF- ja HF-parametreissa oli

tilastollisesti merkittävästi suuremmat arvot potilasryhmässä, jolla eteisvärinä pysyi poissa. DC-AC-analyysissä DC laski tilastollisesti merkitsevästi molemmissa ryhmissä PVI:n jälkeen, ja AC nousi vain ei-uusiutumaa ryhmässä. Tästä seurasi merkittävästi suurempi AC-DC-suhde uusiutumaryhmälle 3 kk kohdalla, verrattuna ei uusiutumaa -ryhmään (Kanda ym. 2018).

Kang ym. (2014) tutkivat sykevälivaihteluparametreja radiotaajuusablaatioon liittyen: 24-tunnin Holter-nauhoitukset tehtiin perustilanteessa, sekä 3 kuukauden ja 1 vuoden kohdalla ablaatiosta, yhteensä 144 potilaalle. Näistä potilaista 83 %:lla eteisvärinä oli kohtausittainen, loppuilla pitkäkestoinen. Tutkijat havaitsivat, että 3 kk kohdalla ablaation jälkeen lasku LF-HF-suhteessa ($> 0,26$) oli itsenäisesti yhdistyneenä eteisvärinän uusiutumiseen. Tutkimuksessa havaittiin myös, että muutokset olivat merkittävämpiä PAF-potilailla, kuin pitkäkestoista eteisvärinää sairastavilla potilailla. (Kang ym. 2014)

7. TÄMÄN TUTKIMUKSEN RAJOITTEET

Tähän tutkimukseen ja käytettyyn MANTRA-PAF-tutkimusaineistoon liittyy heikkouksia. Tutkimusasetelma ei ollut randomoitu, sillä voitiin tutkia ainoastaan potilaita, joilla ei lähtötilannenuhoituksissa ollut merkittävää eteisvärinää. Dataa editoitaessa ei sykevälitakogrammia myöskään verrattu EKG-nauhoitukseen, joten osa poistetuista lyönneistä on mahdollisesti voinut olla sykevälivaihtelua, tai lisälyöntejä on voinut jäädä poistamatta. Osa alkutilanteen nauhoituksista myös tallennusteknisistä syistä puuttui. Yksi mahdollinen heikkous yleiseen sovellettavuuteen liittyen on MANTRA-PAF-aineiston katetriablaatiohoidon tekniikassa, ja ablaatiotuloksen dokumentoinnissa: kaikkien potilaiden kohdalta toimenpiteen jälkeistä keuhkolaskimoiden eristyksen onnistumista ei ole dokumentoitu nykyaikaisin menetelmin. MANTRA-PAF-tutkimuksessa potilaille tehtiin usein lisääblaatioita keuhkolaskimoiden eristämisen lisäksi. Uudemmissa tutkimuksissa näiden ablaatiolinjojen tehokkuus suhteessa pelkkään PVI-toimenpiteeseen on kyseenalaistettu. Lisääblaatiot pidentävät toimenpidettä ajallisesti ja voivat lisätä komplikaatioita varsinaista ablaatiotulosta parantamatta (Verma ym. 2015). Nykyisillä radiotaajuusablaatiokatetreilla pystytään lisäksi kudoksiin siirtyvän energian määrää arvioimaan paremmin muun muassa ablaatiokatetrin kärjen ja kudoksen kontaktivoiman määrittämisellä, mikä voi auttaa täydellisempien ablaatiolinjojen muodostamisessa (Nielsen ym. 2017). Nykyisin ablaation onnistumista arvioidaan rutiininomaisesti myös

ablaatiolinjan ulkopuolista (exit block) tahdistusta yrittämällä. Mikäli ablaatio on onnistunut, tahdistus keuhkolaskimoista ei läpäise ablaatiolinjaa eikä aiheuta vastetta eteisissä (Sohns ym. 2016).

MANTRA-PAF-tutkimusaineiston vahvuutena on vertaileva asetelma rytmihallintahoitolinjan suhteen. Aiemmissa sykevälivaihtelututkimuksissa ei ole ollut mukana sekä lääkehoito että ablaatiohoitoryhmää.

Tässä syventävien opintojen työssä selvitettiin hoitoa edeltävää sykevälivaihtelua ja seuranta-aikana tapahtuneen eteisvärinän relapsin välistä yhteyttä sykevälivaihteluun. Saatu tilastollisesti merkitsevä tulos lähtötilanteen LF-arvon ja seuranta-ajan relapsin välisestä yhteydestä lääkkeellistä rytmihallintahoidoa saaneiden potilaiden joukossa on samansuuntainen japanilaistutkimuksen kanssa, jossa potilaita hoidettiin katetriablaatiolla (Kanda ym. 2018). Korkeamman LF-arvon ja relapsin kokemisen todennäköisyyden yhteys rytmihallintalääkkeitä käyttävillä eteisvärinäpotilailla on kuitenkin löydös, jota aiemmin ei ole julkaistu. Vaikka tulos on tilastollisesti merkitsevä, fysiologinen merkitys ja edes sellaisen olemassaolo jää epäselväksi. Mikäli tuloksella kuitenkin halutaan spekuloida, voitaisiin hypotetisoida, että mikäli korkeampaa LF-arvoa pidetään kohonneen sympaattisen hermoston aktivaation vaihtelun mittana, ja kun tiedetään rytmihäiriölääkkeiden pienentävän LF-arvoja (Lombardi ym. 1992), voi lääkkeellisen eteisvärinähoidon teho olla parempi henkilöillä, joilla sympaattisen hermoston osuus kohtausittaisen eteisvärinän synnyssä on merkittävämpi.

8. JOHTOPÄÄTÖKSET

Tässä tutkimuksessa havaittiin LF-arvon ja relapsin kokemisen todennäköisyyden yhteys rytmihallintalääkkeitä käyttävillä eteisvärinäpotilailla. Löydöstä ei ole aiemmin julkaistu. Vaikka tulos on tilastollisesti merkitsevä, sen kliininen merkitys jää epäselväksi.

Jatkossa on mielenkiintoista tarkastella erityisesti, ilmeneekö tässä populaatiossa sykevälivaihteluparametreissa muutosta hoidon jälkeisissä nauhoituksissa seurannan tai uusintahoidojen aikana. Aiheesta on olemassa vielä varsin vähän julkaistua tutkimustietoa, ja ottaen huomioon eteisvärinän yleisyyden sekä merkittävyyden niin väestö- kuin yksilötasollakin, lisää tutkimusta mahdollisten ennustetekijöiden ja hoitopäätöksiin vaikuttavien tietojen osalta tarvitaan.

LÄHDELUETTELO

- Airaksinen J, Aalto-Setälä K, Hartikainen J, Huikuri H, Laine M, Lommi J ym. (toim.) (2016). *Kardiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.
- Aliot E, Capucci A, Crijns H, Goette A, Tamargo J (2011): Twenty-five years in the making: flecainide is safe and effective for the management of atrial fibrillation. *Europace* 13(2): 161–173.
- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L ym. (2018). 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Europace* 20(1): 157-208.
- Chen Z, Yichen Y, Cao Z, Yunyun Z, Xinmei H, Xun L ym. (2018). Low heart deceleration capacity imply higher atrial fibrillation-free rate after ablation. *Scientific reports* 8:5537. ISSN: 2045-2322. DOI:10.1038/s41598-018-23970-7
- Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus (2017). Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. www.kaypahoito.fi. 12.2.2018.
- Haissaguerre M, Jais P, Shah D, Takahashi A, Hocini, Quiniou G ym. (1998). Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New England Journal of Medicine* 339(10):659–666.
- Jons C, Hansen PS, Johannessen A, Hindricks G, Raatikainen P, Kongstad O ym. (2009). The Medical ANtiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation (MANTRA-PAF) Trial: Clinical rationale, study design, and implementation. *Europace* 11(7): 917-923.
- Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, Bagwe S, Warren M, Moreno J. ym. (2003). Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation* 108(6): 668–671.
- Kanda S, Amino M, Sakama S, Ayabe K, Sakai T, Nagamatsu H ym. (2018) Relation between autonomic nervous activity after pulmonary vein isolation and recurrence in paroxysmal atrial fibrillation patients. *The Tokai journal of experimental and clinical medicine (Tokai J Exp Clin Med)*. 43(4): 153-160.
- Kang K-W, Kim TH, Park J, Uhm JS, Joung B, Hwang C ym. (2014). Long term changes in heart rate variability after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: 1-year follow-up study with irrigation tip catheter. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 25(7): 693-700.
- Lombardi F, Torzillo D, Sandrone G, Dalla Vecchia L, Finocchiaro ML, Bernasconi R (1992). Betablocking effect of propafenone based on spectral analysis of heart rate variability. *American journal of cardiology*. 70(11):1028-1034.

- Malik M, Camm AJ, Bigger Jr. JT, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ ym. (1996). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European heart journal* 17(3): 354-381.
- Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Pehrson SM ym. (2017). Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart* 103(5): 368-376.
- Peltola MA (2012). Role of editing of R-R intervals in the analysis of heart rate variability. *Frontiers in Physiology* 3 MAY.
- Sohns C, Saguner AM, Lemes C, Santoro F, Mathew S, Heeger C ym. (2016). First clinical experience using a novel high-resolution electroanatomical mapping system for left atrial ablation procedures. *Clinical Research in Cardiology* 105(12): 992-1002.
- Taghji P, El Haddad M, Philips T, Wolf M, Knecht S, Vandekerckhove Y ym. (2018). Evaluation of a Strategy Aiming to Enclose the Pulmonary Veins With Contiguous and Optimized Radiofrequency Lesions in Paroxysmal Atrial Fibrillation. A Pilot Study. *JACC: Clinical electrophysiology* 4(1): 99-108.
- van der Does LJ, (2016). Dynamics of endo- and epicardial focal fibrillation waves at the right atrium in a patient with advanced atrial remodelling. *Canadian journal of cardiology*. 32(10): 1260.e19–1260.e21.
- Verma A, Jiang C, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R ym. (2015). Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 372(19): 1812-1822.